

論文内容要旨

Roles of Laminin $\gamma 2$ Chain in Cancer Progression

がんの悪性進展におけるラミニン $\gamma 2$ 鎖の役割

学位申請者氏名：佐藤拓輝

主研究指導教員

副研究指導教員

東 昌市 准教授

鮎沢 大 教授

山本敏文 教授

1. 序

がんの悪性化には、無制限に細胞分裂を行う「増殖」、周りの組織に入り込む「浸潤」、そして遠隔臓器に新しい病巣を形成する「転移」などの段階があり、これらはがん細胞と周辺組織の細胞や細胞外マトリックス (Extracellular Matrix: ECM)*¹ が複雑に相互作用することによって支配されている。そのためがん細胞に加え、周辺組織を構成する因子は、がん克服を目的とした基礎研究や臨床研究にとって重要な研究対象となっている。

良性的な腫瘍組織は、正常な上皮組織と同様、周囲を基底膜と呼ばれるシート状の ECM に囲われている (Fig. 1 左図 矢印)。この上皮基底膜に含まれる主要な構成分子であるラミニン 332 (laminin-332 以下 Lm332) は、培養細胞に対し強い細胞接着活性・運動活性を示すことが知られており、遺伝的にその構成鎖を欠損した出生児は、重篤な表皮剥離性の水疱症を引き起こす。このことは Lm332 が組織の構築・維持において重要な役割を担っていることを示している。一方、悪性度が増したがん組織では、基底膜は消失し、極性を失ったがん細胞が間質組織へ浸潤していく。この時 Lm332 の発現は、基底膜の消失と共に低下し、構成鎖のうち laminin γ 2 鎖 (Lm γ 2 鎖) が単量体として過剰に分泌される (Fig. 1 右図 矢印)。そのため現在では Lm γ 2 鎖は浸潤性がんの組織マーカーとして用いられている。最近当研究室では Lm γ 2 鎖を強制発現させたヒト膀胱がん細胞株 T-24 細胞を用いた *in vivo* における評価から、Lm γ 2 鎖の発現が造腫瘍能をおよそ 2 倍に亢進することを報告している。このことから Lm γ 2 鎖は、がんの微小環境に作用してその悪性化に寄与していることが推測される。しかし、その具体的な作用機序や標的細胞については明確になっていない。

またがん細胞は、周辺組織からの刺激やストレスに適応するため、頻繁に形質変化を起こす。そのため、生体内では不均一な形質の集団であると考えられている。その中でも特に悪性度の高いがん細胞集団は、がん幹細胞 ^{※3} (Cancer Stem Cell) と呼ばれ、高い造腫瘍能や薬剤抵抗性などの特徴を有しており、治療後の再発や抗がん剤への抵抗性の原因となる細胞として注目されている。これらの形質を示す細胞に共通して発現する細胞膜タンパク質は、がん幹細胞マーカーとして初代培養時の細胞の分類や予後不良の診断などに利用されている。このうち CD44 は、乳がんにおいてその発現と予後不良が相関することが報告されている (Iida *et al.* 1995. *J. Cell Physiol.* **162**: 127)。さらに cell sorter によって分離した CD44⁺/CD24^{-/low} のがん細胞群は特に高い腫瘍形成能を持つことから、がん幹細胞の代表的なマーカー分子として用いられている。また、がん幹細胞様の形質を獲得した細胞群では、その他の細胞と比較して Lm γ 2 鎖をコードする遺伝子 (*LAMC2*) の発現が高いことが報告されている (Ban *et al.* 2005. *J. Radiat. Res.* **46**: 43)。そのため、悪性度の高いがん細胞に対し、がん幹細胞性の獲得機構に Lm γ 2 鎖が関与している可能性が考えられる。

そこで本研究では、*in vivo* において確認された Lm γ 2 鎖の造腫瘍活性のメカニズムを明らかにするため、微小環境における Lm γ 2 鎖の機能解析として、パラクライン的機能の評価として血管内皮細胞に対する生理活性の評価を、オートクライン的機能の評価として高転移性がん細胞との相互作用について検討を行った。

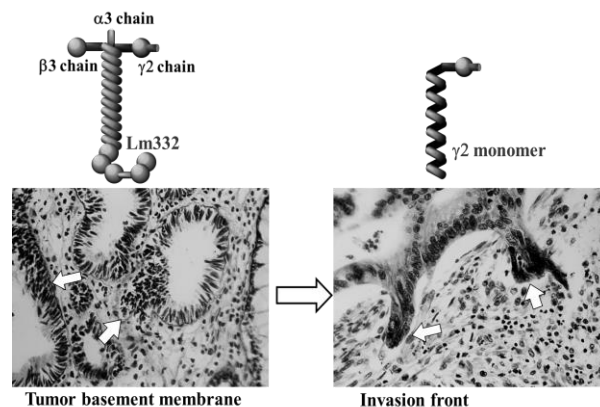


Fig. 1. 腫瘍組織における Laminin332 (Lm332) と γ 2 monomer の局在

2. 実験方法

1) 培養細胞

ヒト臍帯静脈由来内皮細胞 (HUVEC)は MCDB131 培地に EGF (10 ng/mL)、bFGF (5 ng/mL)、heparin (50 µg/mL)を加え、非働化したウシ胎児血清 (FCS)を 10%になるように加え維持培地とした。また Lm γ 2 鎖発現細胞としてヒト膀胱がん細胞株 (T-24)に Lm γ 2 鎖の N 末端側短腕部を強制発現させた γ 2SA-T24 とコントロールベクターを導入した Mock-T24 を使用した。また乳がん細胞株のうち低転移性の細胞として MCF-7 を、高転移性の細胞として MDA-MB-231 を使用した。これらは DMEM/F12 培地に 10%になるように FCS を加えた培地で培養を行った。各種細胞を 5%CO₂、37°Cの条件下で培養した。

2) Permeability assay

Transwell chamber (pore size 0.4 µm)の upper chamber に HUVEC の単層を形成させた。その後 γ 2pf を添加し、さらに 18 時間培養した。次に FITC 標識した Dextran (5 mg/mL)を 15 µL upper chamber に添加し、3 時間後に lower chamber の培地の蛍光強度を計測し、定量的に評価した。

3) *In vivo* 血管透過性実験 (Miles assay)

BALB/c マウスに 2.5 % Avertin を 16 µl/g 体重の分量で腹腔投与して麻酔させた後、尾静脈から 0.5 % Evans blue を 200 µl 投与した。10 分後に背部皮下に γ 2 pf、 γ 2dV または PBS をそれぞれ 50 µL 投与し、30 分後に観察した。投与した部位を biopsy 用のメスで切除し、ホルムアミドを 300 µL 加え、55°Cで 20 時間色素の抽出を行った。この抽出液を 595 nm と 485 nm の 2 波長で測定し、Evans blue の吸収帯である 595 nm の吸光度からヘモグロビンの吸収帯 485 nm の値を引いた数値を計測し、透過した色素濃度の定量を行った。

4) Transwell chamber を用いた migration assay

24-well 用の transwell chamber (pore size: 8 µm)に MDA-MB-231 細胞を 5×10^4 個播種し、 γ 2dV または TGF- β 受容体のキナーゼ阻害剤 SB-431542 (1 µM)、CD44 中和抗体 (10 µg/mL)を加え、18 時間培養を行った。ホルマリンで固定後、ギムザ染色またはクリスタルバイオレット染色によりフィルターの下層に移動した細胞を染色、40 倍の倍率で検鏡を行い、1 視野あたりの細胞数を計測した。

3. 実験結果

3-1. 血管内皮細胞への作用

1) Lm γ 2 鎖の血管透過性亢進^{*2}作用

γ 2 鎖が血管内皮細胞に及ぼす効果を評価するため、ヒト臍帯静脈由来内皮細胞 HUVEC に γ 2 鎖 N 末端断片のリコンビナントタンパク質(γ 2 proteolytic fragment: 以下 γ 2pf)を作用させた。その結果、内皮細胞の増殖能や運動能、毛細管様構造の形成に対する影響は認められなかった。一方、単層を形成した内皮細胞を γ 2pf 処理すると顕著な細胞収縮が観察された (Fig. 2-A)。この現象から γ 2 鎖が血管内皮細胞のバリア機能に何らかの影響を及ぼすことが予想された。そこで transwell chamber を用いた透過性実験を行った。その結果、細胞形態を反映するように、 γ 2pf の濃度に応じて血管内皮細胞で形成された細胞シートの透過性が亢進した (Fig. 2-B)。また、 γ 2pf の代わりに Lm γ 2 鎖の N 末端部の domain V (図 6-A 参照 以下 γ 2dV)を用いてもこの傾向が観察されたことから、この活性は Lm γ 2 鎖内の domain V に存在すると考えられる。

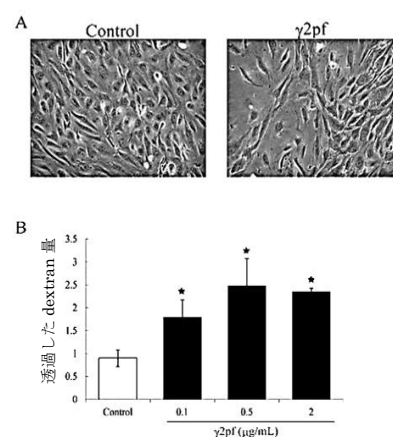


Fig. 2. 内皮細胞に対する γ 2 鎖の活性評価
(A) γ 2pf 処理時の HUVEC 単層の変化
(B) Transwell chamber を用いた透過性実験

γ 2dV による血管透過性促進効果を *in vivo* で評価するため、血清アルブミンに結合する色素である Evans blue を用いた血管透過性評価実験 (Miles assay)を行った。BALB/c マウスに 0.5%に調整した色素を静注し、背部皮下に γ 2pf、 γ 2dV または PBS (対照)を投与して、それらの透過性促進効果を定量的に評価した (Fig. 3.)。その結果、 γ 2pf、 γ 2 dV を投与した群では対照群と比較して、有意に滲出する色素量が増加していた。

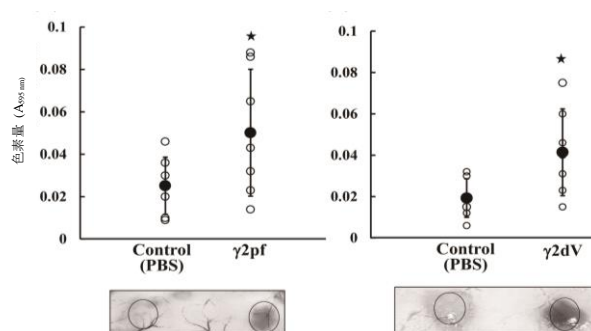


Fig. 3. *In vivo* における γ 2 鎖の血管透過性亢進活性の評価 (Miles assay)

以上の結果から、 γ 2鎖は生体内において、血管透過性亢進因子として機能していることが示された。

2) がん細胞の内皮細胞下への浸潤に及ぼす γ 2 鎖短腕部の効果

ヒト膀胱がん細胞株 T-24 に γ 2 鎖 N 末側短腕部を強制発現させた γ 2SA-T24 を蛍光標識し、内皮細胞の単層上に播種して共培養を行った (Fig.4-A)。その結果、 γ 2SA-T24 細胞では顕著な突起伸長が確認された。この現象は内皮細胞と Mock-T24 細胞を共培養し、 γ 2pf を添加した場合でも同様に観察された。また種々の濃度の精製 γ 2pf 存在下で上記共培養を行ったところ、濃度依存的に突起伸長が誘導された (Fig. 4-B)。HUVEC および T-24 細胞の位置関係を明確にするため、両細胞をそれぞれ異なる色素で標識し蛍光顕微鏡を用いて観察した (Fig. 4-C)。その結果 Mock-T24 細胞は、HUVEC 単層上に丸い形態で接着しているのに対し、 γ 2pf 添加時では Mock-T24 細胞の突起が HUVEC 単層下に向かって伸びていた。また、transwell chamber を用いた内皮細胞単層下への浸潤アッセイにおいて、 γ 2pf の添加により浸潤率が約 2.5 倍に増加した (Fig. 4-D)。以上の結果から、 γ 2 鎖は内皮細胞のバリア機能を低下させることでがん細胞の血管内浸潤を促進することが示唆された。

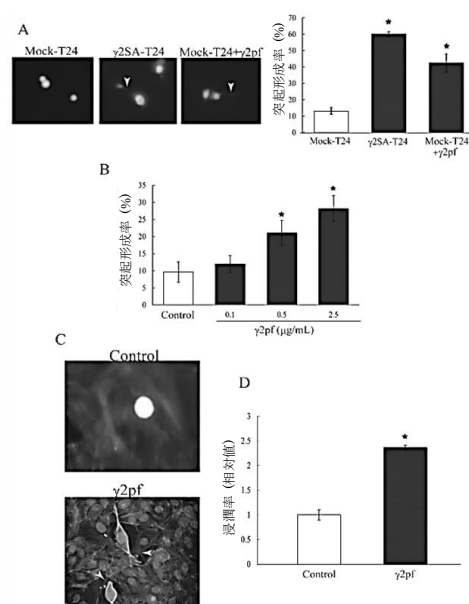


Fig. 4. 内皮細胞単層上でのがん細胞の挙動と γ 2 鎖の影響
(A) γ 2 鎖存在下における内皮細胞上でのがん細胞の形態
(B) 誘導される突起の γ 2pf 濃度依存性の検討
(C) 内皮細胞シート上のがん細胞に対する精製 γ 2 鎖の効果
(D) 単層下への T-24 細胞の浸潤率に与える γ 2 鎖の効果

3) 血管内皮細胞と γ 2鎖の相互作用の生化学的解析

① 受容体の探索

当研究室では、 γ 2 鎖のがん細胞膜上の受容体としてヘパラン硫酸プロテオグリカン的一种である syndecan-1 を同定している。そこで内皮細胞表面のヘパラン硫酸鎖への γ 2pf の結合を Cell ELISA 法によって評価した (Fig. 5.)。その結果、 γ 2pf の濃度依存的に細胞膜への結合量が増加した。一方、heparin 存在下において、その結合がほとんど阻害されたため、 γ 2pf が細胞表面のヘパラン硫酸プロテオグリカンに結合している可能性が考えられた。そこで γ 2pf を固定化したカラムを作製し、HUVEC 膜面分から親和性のあるタンパク質の単離を試みた。結果、既知の受容体である syndecan-1 以外のヘパラン硫酸プロテオグリカンに結合していることが示された (data not shown)。

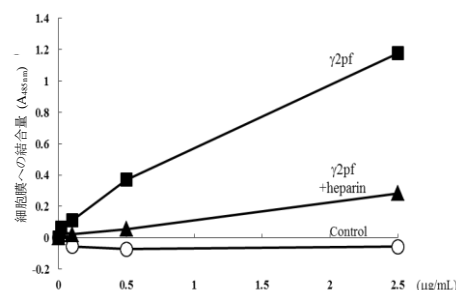


Fig. 5. Cell ELISA による γ 2pf の細胞膜結合活性の評価

この結果を受け、ヘパリン結合能が生理活性に重要であると考え、 $\gamma 2$ pf 内のヘパリン結合部位である $\gamma 2$ dV に着目し、機能ドメインの特定を行った。

② 活性部位の同定

$\gamma 2$ dV は、3つの EGF-like repeat から構成される (Fig. 6-B)。内皮細胞と相互作用する部位をより明確にするため、EGF-like repeat を一つずつ欠損させた変異体を作成し heparin Sepharose への結合能を評価した (Fig. 6-C)。その結果、1つ目の EGF-like repeat を欠損した NE2/3 では、その活性がほぼ消失していた。そのため、ヘパリン結合活性には N 末端の EGF-like repeat が重要であることが明らかになった。また、これらの変異体を用いて VE-cadherin の局在に与える影響を評価したところ、ヘパリン結合活性と同様に、NE2/3 では活性がみられなかった (Fig. 6-D)。さらに *in vivo* での活性比較を行ったところ、NE1/2 を投与した箇所でのみ $\gamma 2$ dV と同程度の透過性亢進活性が確認された (data not shown)。以上より、内皮細胞に対する Lm $\gamma 2$ 鎖の活性にはヘパリン結合活性が必要であることが示された。

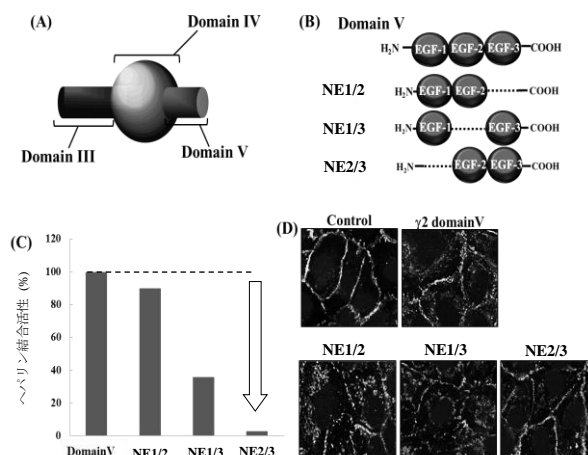


Fig. 6. $\gamma 2$ domain V 欠損変異体の作成
(A) $\gamma 2$ 鎖短腕部の構造
(B) 作成した変異体の構造
(C) Heparin Sepharose との結合能の評価
(D) 変異体の VE-cadherin 局在に与える

3-2. 悪性がん細胞への作用 — CD44 との相互作用

1) 乳がん細胞株を用いた細胞膜上への $\gamma 2$ dV 結合量の比較

がん細胞に対する効果を検討するため、低転移性乳がん細胞株 MCF-7 (CD44⁺/CD24⁺) と高転移性乳がん細胞株 MDA-MB-231 (CD44⁺/CD24^{low}) を用いて Cell-ELISA を行い、細胞表面への $\gamma 2$ dV 結合量の比較を行った (Fig. 7)。MDA-MB-231 細胞では、MCF-7 細胞と比較して効率的な $\gamma 2$ dV の結合が確認された。

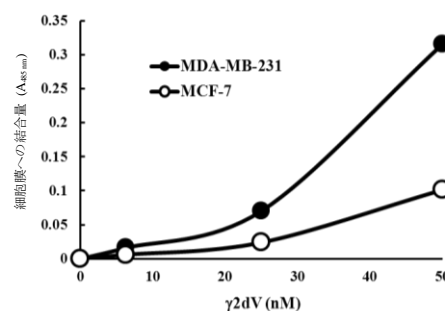


Fig. 7. 2種の乳がん細胞株を用いた Cell ELISA による $\gamma 2$ dV 結合量の比較

2) CD44 と $\gamma 2$ dV の結合評価

先の実験結果が、特定の膜タンパク質の発現量の差によるものだと予想し、 $\gamma 2$ dV と CD44 の結合を検討した。 $\gamma 2$ dV と MDA-MB-231 細胞の細胞膜画分を用いた免疫沈降では、 $\gamma 2$ pf、 $\gamma 2$ dV 共に CD44 との結合が確認された (Fig. 9-A)。この結果は $\gamma 2$ dV を固定化したカラムによる分離でも同様に確認された (Fig. 9-B)。さらに活性部位を同定する目的で、 $\gamma 2$ dV mutant タンパク質を固定化したカラムを使用したところ、NE2/3 を固定化したカラムで同様の傾向が確認された (Fig. 9-C)。また、recombinant CD44 をコートし、ELISA 法で各種 mutant protein と CD44 の結合の評価を行ったところ、 $\gamma 2$ dV、NE2/3 で高い値が検出された (Fig. 9-D)。以上の結果から、 $\gamma 2$ 鎖は N 末部の EGF-like repeat 2-3 を介して CD44 と結合していることが示された。

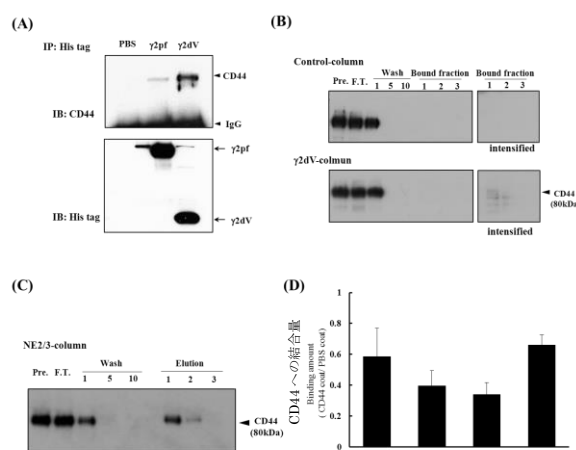


Fig. 8. $\gamma 2$ dV と CD44 の結合
(A) 免疫沈降による評価
(B) $\gamma 2$ dV 固定化カラムを用いた CD44 の単離
(C) NE2/3 固定化カラムを用いた CD44 の結合評価
(D) ELISA による CD44 と $\gamma 2$ 鎖各種精製タンパク質の結合評価

3) CD44- γ 2dV 相互作用の生理機能に与える影響

先の実験で見られた結合の生理的意義を明確にするため、 γ 2dV 添加時の CD44 のリン酸化の変化を Western blot により検出した。その結果、 γ 2dV 添加後 6 時間後に顕著なリン酸化の亢進が確認された (Fig.9-A)。CD44 はリガンドであるヒアルロン酸と結合することで、TGF- β 受容体のキナーゼ活性依存的に細胞運動を促進することが報告されている (Bourguignon *et al.* 2002. *J. Biol. Chem.* **277**: 39703)。 γ 2dV も同様の活性を有することが推測されたため、transwell chamber を用いて細胞運動活性に与える影響を評価した。その結果、 γ 2dV 添加により移動細胞数が約 1.5 倍に増加した (Fig. 9-B)。この傾向は TGF- β シグナルの阻害剤 SB-431542 および CD44 の中和抗体によって完全に阻害されたため、 γ 2dV は CD44 と相互作用することでヒアルロン酸と同様の活性を示すことが示唆された。

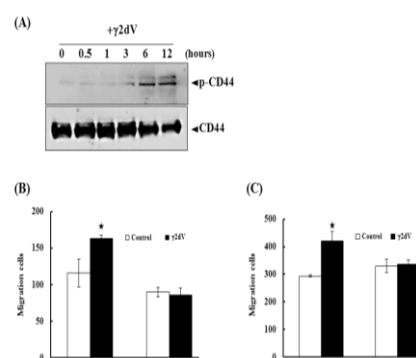


Fig.9. CD44 を介した γ 2dV の生理活性
(E) γ 2dV 添加時の CD44 リン酸化レベルの時間的変化
(F) γ 2dV 存在下での migration assay と SB-431542 による阻害
(G) CD44 中和抗体による γ 2dV の活性阻害

4. 討論

本研究では、浸潤マーカー Lm γ 2 鎖のがん微小環境における役割を明確にするため、前半では血管内皮細胞に対する機能の評価を行い、後半は高転移性がん細胞に対する機能、特にがん幹細胞マーカー CD44 との相互作用について検討を行った。

血管内皮細胞に対しては、*in vitro*、*in vivo* 共に顕著な透過性亢進活性が確認された。そのため浸潤先進部で高発現した Lm γ 2 鎖は、周囲に存在する血管のバリア機能を低下させ、がん細胞の血管内浸潤を促進しているのではないかと考えられる。また透過性の亢進は、がんの悪性化に大いに関係する血管新生が起こる際の重要なステップであるため、腫瘍組織周辺での血管新生を誘導することで腫瘍増殖を支持していることも考えられる。しかし現在のところ、これらのモデルを証明するデータは得られていないため、今後さらなる検討が必要である。

高転移性乳がん細胞株 MDA-MB-231 細胞に対しては、細胞膜上の CD44 と相互作用することで細胞運動を促進することが示された。CD44 は、悪性度の高いがん細胞であるがん幹細胞のマーカー分子として利用されている。一方で、ある種の CD44 バリエントアイソフォームは、細胞膜上のシスチントランスポーターを安定化させることで酸化ストレスに対し抵抗性を示すことが報告された (Ishimoto *et al.* 2011. *Cancer Cell* **19**: 387)。そのためマーカー分子としてだけでなく、積極的にがんの悪性化やがん幹細胞機能を支える分子として注目されている。一方、食道がん組織から単離されたがん幹細胞様の形質をもつ細胞では、Lm γ 2 鎖の発現が亢進することが報告されている (Ban *et al.* 2005. *J. Radiat. Res.* **46**: 43)。そのため Lm γ 2 鎖と CD44 の相互作用はがん幹細胞性の獲得機構に促進的に寄与している可能性がある。

本研究の構造欠損変異体を用いた実験から、血管内皮細胞に対してはヘパリン結合活性のある NE1/2 を活性部位として同定した。Cell-ELISA および γ 2pf 固定化カラムを使用した実験でも、細胞表面の HSPG への結合が確認されたため、活性にはヘパリン硫酸鎖への結合が必要であると考えられる。一方、CD44 との相互作用部位は NE2/3 であった。CD44 はすべてのバリエントアイソフォームにおいてコンドロイチン硫酸鎖が付加される。以上の結果から、Lm γ 2 鎖 N 末端部は、硫酸化糖鎖に結合することで活性を示すことが示唆された。後半の研究において、がん浸潤マーカーである Lm γ 2 鎖ががん幹細胞マーカーである CD44 と直接相互作用するこ

とが初めて示されたことから、両者が協調的にがんの悪性進展やがん幹細胞機能の発現に関与している可能性が考えられる。予備的な検討から、Lm γ 2 鎖が薬剤耐性を促進する活性をもつことが示唆されている。今後、これらのことを明確にすることが重要と考えられる。

5. まとめ

- 1) Lm γ 2 鎖は *in vitro*、*in vivo* で血管内皮細胞の透過性を亢進した。
- 2) Lm γ 2 鎖はがん幹細胞マーカーCD44 と結合し、細胞運動能を亢進した。
- 3) 構造欠損変異体を用いた実験から、がん細胞と血管内皮細胞では機能部位が異なることが示された。

6. 論文リスト

6-1. 主要論文

- 1) Hiroki Sato, Jun Oyanagi, Eriko Komiya, Takashi Ogawa, Shouichi Higashi, Kaoru Miyazaki: Amino-terminal fragments of laminin γ 2 chain retract vascular endothelial cells and increase vascular permeability. ***Cancer Sci.*** 2013, in press.
- 2) Hiroki Sato, Shouichi Higashi, Kaoru Miyazaki: Amino-terminal fragments of laminin γ 2 chain interact with cancer stem cell marker CD44 and stimulate migration of metastatic breast cancer cells. (submitted)

6-2 . 参考論文 (副論文)

- 1) Yoshinobu Kariya, Hiroki Sato, Naoko Katou, Yukiko Kariya, Kaoru Miyazaki. Polymerized Laminin-332 Matrix Supports Rapid and Tight Adhesion of Keratinocytes, Suppressing Cell Migration. ***PLoS ONE*** 7, Issue 5, e35546, 2012.
- 2) Jun Oyanagi, Takashi Ogawa, Hiroki Sato, Shouichi Higashi, Kaoru Miyazaki. Epithelial Mesenchymal Transition Stimulates Human Cancer Cells to Extend Microtubule-based Invasive Protrusions and Suppresses Cell Growth in Collagen Gel. ***PLoS ONE*** 7, Issue 12, e53209, 2012.
- 3) Eriko Komiya, Hiroki Sato, Marii Ise, Toshihide Yanagawa, Naoko Watanabe, Shouichi Higashi, Yohei Miyagi, Kaoru Miyazaki. Angiomodulin (AGM/IGFBP-rP1) is a Molecular Marker of Vascular Endothelial Cells Activated by VEGF in Human Breast Cancers. ***Cancer Med.*** (acceptable)
- 4) Go Kamoshida, Takashi Ogawa, Jun Oyanagi, Hiroki Sato, Eriko Komiya, Shouichi Higashi, Kaoru Miyazaki, Tsutomu Tsuji. Modulation of matrix metalloproteinase-9 secretion from tumor-associated macrophage-like cells by proteolytically processed laminin-332 (laminin-5). ***Clin. Exp. Metastasis*** 2013, in press.

7. 学会発表

- 1) 佐藤拓輝、東昌市、宮崎香：ラミニン γ 2 鎖による血管透過性亢進は、N 末端部 EGF 様リピートのヘパリン結合部に依存する。第 72 回日本癌学会学術総会 (横浜)、P-1184、2013 年 10 月 3-5 日
- 2) 佐藤拓輝、宮崎香：ラミニン γ 2 鎖 N 末端領域に存在するヘパリン結合部位の血管透過性亢進活性。

第 22 回日本がん転移学会学術集会・総会 (松本)、WS4-1、2013 年 7 月 11-12 日

- 3) Hiroki Sato, Takashi Ogawa, Eriko Komiya, Jun Oyanagi, Shouichi Higashi and Kaoru Miyazaki. Laminin Gamma2 Chain Promotes Invasion of Tumor Cells into Vascular Endothelial Cell Layer In Vitro. The 14th International Biennial Congress of the Metastasis Research Society. Brisbane, Australia. # 191 September 2nd-5th 2012. (Travel Award 受賞)
- 4) 佐藤拓輝、小柳潤、東昌市、宮崎香 : Laminin γ 2 Chain Promotes Invasion of Tumor Cells into Vascular Endothelial Cell Layer *In Vitro*. (がん浸潤マーカー・ラミニン γ 2 鎖は、がん細胞の血管内皮単層下への浸潤を促進する) 第 70 回日本癌学会学術総会 (名古屋)、J-2077、2011 年 10 月 3-5 日
- 5) 佐藤拓輝、宮崎香 : がん浸潤マーカー・ラミニン γ 2 鎖の血管内皮浸潤促進活性とその機構。第 20 回日本がん転移学会学術集会・総会 (浜松)、WS4-2、2011 年 6 月 30 日-7 月 1 日
- 6) 佐藤拓輝、小柳潤、古宮栄利子、東昌市、宮崎香 : Laminin γ 2 Chain Induces Transendothelial Migration of Cancer Cells by Modulating Cytoskeleton of Endothelial Cells. (がん浸潤マーカー・ラミニン γ 2 鎖は、内皮細胞の細胞骨格調節を介してがん細胞の血管内浸潤を促進する) 第 71 回日本癌学会学術総会 (札幌)、J-3073、2012 年 9 月 19-21 日
- 7) Hiroki Sato, Jun Oyanagi, Miyuki Fujita, Shouichi Higashi, Kaoru Miyazaki. Interaction of Tumor Invasion Marker Laminin γ 2 Chain with Vascular Endothelial Cells. (がん浸潤マーカー「ラミニン γ 2 鎖」と血管内皮細胞の相互作用) 第 33 回分子生物学会/第 83 回日本生化学会合同大会 (神戸)、2P-0252、2010 年 12 月 7-10 日
- 8) 佐藤拓輝、小川崇、荻谷慶喜、宮崎香 : ラミニン 332 (ラミニン 5) のマトリックスプロテアーゼ誘導能とがんの浸潤性増殖。第 82 回日本生化学会大会 (神戸)、2T15a-11、2009 年 10 月 21-24 日

8. 用語集

※¹ 細胞外マトリックス (Extracellular Matrix: ECM)

細胞周囲の充填物質の総称であり、組織や個体の物理的支持体として機能する。また細胞膜上の受容体に結合することで周辺細胞の生理機能を調節する。ECM は構造的に基底膜と間質に分類され、Lm332 は上皮基底膜を構成する主要な分子である。

※² 血管透過性

がん組織周辺に存在する血管では、血液成分の漏れ出しやすい血管が比較的多いことが知られている。そのため腫瘍増殖に必要なグルコースや酸素の供給量が増加し、悪性化を促進する。また血管周囲の結合組織の再構築にも寄与するため、透過性亢進は血管新生の重要な初期ステップでもある。

※³ がん幹細胞 (Cancer Stem Cell)

通常の幹細胞に似た形質をもつがん細胞であり、自己複製能を持つと考えられている。通常のがん細胞と比較して増殖スピードが遅い、薬剤感受性が低い、高い腫瘍形成能を持つなどの特徴が知られている。